

Zur Sache

2

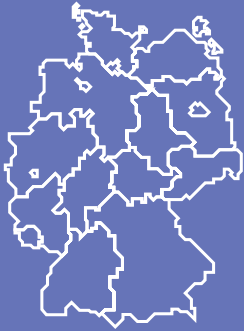


Klinische Forschung in Deutschland

Eine Standortbestimmung



Verband Forschender
Arzneimittelhersteller e.V.



Ohne Medikamente wäre die Geschichte der Medizin eine Kurzgeschichte. Innovative Arzneimittel waren und sind Meilensteine des therapeutischen Fortschritts. Aber längst sind nicht alle Krankheiten besiegt. Millionen Patienten warten auf Heilung. Die forschenden Arzneimittelhersteller forschen für das Leben.

Die forschenden Arzneimittelhersteller wollen weiterhin mit innovativen Arzneimitteln den therapeutischen Fortschritt vorantreiben. Dazu brauchen sie verlässliche Rahmenbedingungen am Standort Deutschland und ein zukunftsfähiges Gesundheitswesen, das den Wettbewerb um die beste Qualität stimuliert.

Der Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA) vertritt die Interessen der weltweit führenden forschenden Arzneimittelhersteller in Deutschland. Er repräsentiert eine wettbewerbsfähige High-Tech-Branche und sucht den Dialog mit der Öffentlichkeit sowie allen Verantwortlichen in Politik und Gesellschaft. Denn gerade Innovationen brauchen gesellschaftliche Akzeptanz.

Klinische Forschung in Deutschland

Eine Standortbestimmung



Verband Forschender
Arzneimittelhersteller e.V.

Inhalt

Fakten

- 4 | **Zwischen Reagenzglas und Patienten:
Die Klinische Forschung**

Analysen

- 12 | **Entscheidend für die Klinische Forschung:
Qualität und Rahmenbedingungen**

Perspektiven

- 18 | **Der Trend ins Ausland muss umgekehrt werden**





Ein Wort zur Sache ...

Neue, wirksame und sichere Arzneimittel sind auch in Zukunft unverzichtbar. Denn trotz der unbestrittenen Erfolge bei der Heilung von Krankheiten durch den Einsatz von Medikamenten ist bis heute für zwei Drittel – etwa 20.000 – aller bekannten Krankheiten keine Erfolg versprechende Behandlung möglich.

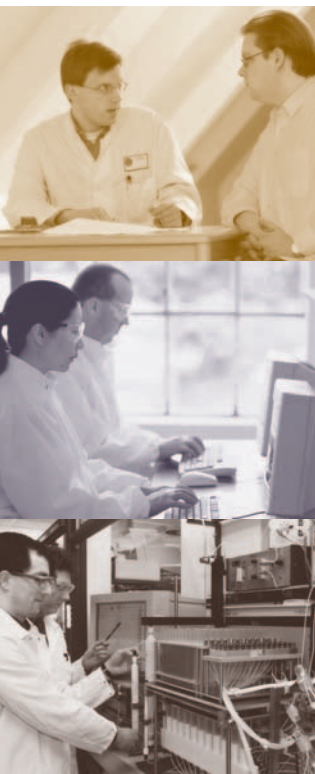
Die forschenden Arzneimittelhersteller stellen sich dieser Herausforderung. Sie arbeiten intensiv an den von der Öffentlichkeit geforderten wirksamen Arzneimitteln gegen bisher unheilbare Krankheiten. Krebs, Aids, Alzheimer sind nur einige Beispiele aus einer großen Zahl von Krankheiten, die erforscht werden. Bei der Erforschung und Entwicklung von Arzneimitteln arbeiten Arzneimittelhersteller und wissenschaftliche Einrichtungen vielfach eng zusammen. Von deren Leistungsfähigkeit hängt es entscheidend ab, wie sich der Weg von der Ermittlung eines neuen Angriffsziels (Targets) über die Entdeckung eines Wirkstoffes bis zu dessen Zulassung als Medikament gestaltet.

Ein wesentlicher Teil dieses Weges ist die Klinische Forschung, die Prüfung von Arzneimitteln am Menschen. Diese ist für die Entwicklung neuer Arzneimittel unerlässlich. Doch gerade in der Klinischen Forschung läuft Deutschland Gefahr, den Anschluss an konkurrierende Forschungsstandorte zu verlieren. Der Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA) will mit der vorliegenden Broschüre die Bedeutung der Klinischen Forschung für den Forschungsstandort Deutschland erläutern. Um die Aktualität der Publikation zu gewährleisten, wurden die für das Jahr 2004 vorgesehenen Änderungen des Arzneimittelgesetzes bereits berücksichtigt.

Fakten

Zwischen Reagenzglas und Patienten: die Klinische Forschung

Für Forschung und Entwicklung haben die Mitgliedsunternehmen des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller im Jahr 2002 in Deutschland knapp 3,6 Milliarden Euro ausgegeben. Aufgrund der Qualitätsanforderungen und der hohen Entwicklungskosten erfordert die Arzneimittelentwicklung im präklinischen und klinischen Rahmen höchste Professionalität. Wenn im Unternehmen die Entscheidung für die Entwicklung eines neuen Arzneimittels getroffen wird, startet nach strengen gesetzlichen Vorgaben ein Prozess aus vielen hundert Einzelschritten, der im Schnitt mehr als ein Jahrzehnt dauert und rund 800 Millionen Dollar kostet.



„Klinische Forschung“ bezeichnet den Bereich der Forschung, in dem Wissenschaftler oder Ärzte in der Klinik neue Diagnose- und Behandlungsverfahren entwickeln. Klinische Forschung umfasst danach unter anderem die Erprobung neuer Operationstechniken, die Verbesserung von technikgestützten Untersuchungsmethoden wie Ultraschall oder Endoskopie und vor allem die Prüfung von Wirkstoffen am Menschen für die Entwicklung von Arzneimitteln, die häufig auch als „Klinische Forschung im engeren Sinne“ oder als „klinische Prüfung“ bezeichnet wird. In dieser Broschüre beziehen sich „Klinische Forschung“ und „klinische Prüfung“ ausschließlich auf arzneimittelrelevante Forschungsvorhaben am Menschen. Mit dem Begriff „klinische Studie“ werden wiederum die Studien der Phasen I bis IV bezeichnet, die im Rahmen dieses Kapitels beschrieben werden.

Die klinische Prüfung ist Teil der Erforschung und Entwicklung neuer Medikamente

Die Entstehungsgeschichte eines neuen Medikaments beginnt lange vor der ersten Erprobung am Menschen. Am Anfang stehen Fragen wie „Welche Störung in der Steuerung des menschlichen Körpers ist für einen bestimmten krankmachenden Effekt – beispielsweise Bluthochdruck – verantwortlich?“, „Lassen sich Substanzen herstellen, die das Störsignal unterdrücken und dadurch den zu hohen Blutdruck normalisieren?“

Durch einen Vergleich der Zusammensetzung der Eiweiße bei Patienten und Gesunden ermitteln die Forscher Zielstrukturen (Targets), an denen sie mit Medikamenten angreifen können. Ist durch aufwendige Laboruntersuchungen sichergestellt, dass über ein solches Target die zu behandelnde Krankheit gebessert oder gar geheilt werden kann, versuchen Spezialisten am Computer, die Grundstrukturen von Wirkstoffen zu ermitteln. Danach werden riesige Substanzbibliotheken daraufhin durchgeforstet, ob es dort Substanzen gibt, die die benötigten Grundstrukturen aufweisen. Das spart Zeit, Laborarbeit und durch die Vorauslese am Computer auch viele Tierversuche. Anschließend werden im Labor die entsprechenden Substanzen mit Hilfe eines Labor-Roboters darauf geprüft, ob sie an dem Target andocken. Diesen Vorgang nennt man Screening, und die leistungsfähigsten Roboter schaffen inzwischen einen Durchsatz von bis zu 200.000 Substanzen pro Tag. Die so entdeckten Substanzen werden zunächst weiter im Labor geprüft, und diejenigen mit der besten Wirkung von den Spezialisten am Computer weiter optimiert.



Nur wenige Substanzen erreichen das Ziel

- Durchschnittliche Entwicklungszeit eines Medikaments bis zur Marktreife: ca. 10 – 12 Jahre
- Kosten: 800 Millionen Dollar
- Von 5.000 bis 10.000 untersuchten Substanzen wird eine zugelassen

* nach Di Masi et al. 2003
 ** Schätzung des VFA



Im Forschungsprozess sind mittlerweile zwei bis vier Jahre vergangen. Die Forscher testen nun die meistversprechenden Wirkstoffe an Tieren. In diesen Untersuchungen stellen sie fest, ob die Substanz in einem lebenden Organismus tatsächlich wirkt, und welche Dosis dazu notwendig ist. Neben der Bestimmung dieser pharmakologischen Charakteristika erheben sie auch toxikologische Daten; das heißt, sie prüfen, ab welcher Dosis die Substanz giftig ist. Damit die Qualität der Untersuchungen gewährleistet ist, müssen in Europa, aber auch in den USA und in Japan, alle toxikologischen Untersuchungen nach den Richtlinien der Guten Laborpraxis (Good Laboratory Practice, GLP) durchgeführt werden. Damit wird sichergestellt, dass entsprechend durchgeführte Tests weltweit anerkannt werden und – ganz im Sinne des Tierschutzes – nicht wiederholt werden müssen.

Alle Experimente, mit denen eine Substanz vor dem Einsatz beim Menschen im Labor geprüft wird, müssen in Planung und Durchführung den Grundsätzen der Guten Laborpraxis (Good Laboratory Practice, GLP) entsprechen. Dabei geht es beispielsweise darum nachzuweisen, dass mit den gewählten Messmethoden tatsächlich die Effekte erfasst werden, die untersucht werden sollen. Verbindlich vorgesehen sind schließlich auch regelmäßige Kontrollen, durch die ein gleichbleibend hoher Qualitätsstandard bei der Versuchsdurchführung und der Dokumentation sichergestellt ist. In Deutschland gelten die GLP-Richtlinien bereits seit dem Jahr 1983, sie wurden inzwischen mehrfach an den aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik angepasst.

Die Grundsätze der Good Clinical Practice

Etwa vier bis sechs Jahre nach den ersten Laborversuchen sind die präklinischen Versuche in der Regel soweit abgeschlossen, dass die Substanz am Menschen untersucht werden kann. Alle in irgendeiner Weise negativ aufgefallenen Substanzen werden aussortiert. Die Forscher führen nun mit den als geeignet angesehenen Wirkstoffkandidaten klinische Tests durch, das heißt, sie untersuchen deren Wirksamkeit und Verträglichkeit am Menschen. Dazu verwenden sie zunächst niedrige Dosierungen, die langsam schrittweise erhöht werden. Dabei wird nach den weltweit geltenden Sicherheitsbestimmungen der Gesundheitszustand der Personen, die sich freiwillig an klinischen Prüfungen beteiligen, ständig sorgfältig kontrolliert. Dadurch werden potenzielle Risiken so gering wie möglich gehalten. Detaillierte Vorschriften zur Durchführung klinischer Forschungsprojekte sind in den europäischen Leitlinien zur Guten Klinischen Praxis (Good Clinical Practice, GCP) sowie in der Verordnung zur Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln und im deutschen Arzneimittelgesetz festgelegt.



Hat eine Prüfsubstanz den Sprung in die Klinische Forschung geschafft, sind komplexe Vorschriften zu beachten, die in den Leitlinien zur Guten Klinischen Praxis (Good Clinical Practice, GCP) zusammengefasst sind. Die Aufklärungs- und Fürsorgepflicht gegenüber Patienten und Probanden ist im GCP-Katalog genauso detailliert beschrieben wie die Verantwortlichkeit derjenigen, die eine klinische Prüfung durchführen. Genau festgelegt ist nicht nur, welcher Beteiligte was auf welche Weise dokumentieren muss, sondern auch wie mit den erhobenen Daten umzugehen ist und wie lange sie aufzubewahren sind. Alle durchgeführten Maßnahmen müssen schließlich einem bestimmten Qualitätsstandard genügen, der regelmäßig zu überprüfen ist.



Der Initiator einer klinischen Prüfung – in aller Regel ein pharmazeutisches Unternehmen – muss vor Beginn des eigentlichen Forschungsprojekts eine umfangreiche Dokumentation anlegen.

Dazu gehören:

- die Dokumentation des bisherigen Wissens zur Prüfsubstanz bzw. zum Prüfpräparat,
- eine gewissenhafte Nutzen-Risiko-Bewertung auf der Basis der pharmakologisch-toxikologischen Daten,
- ein ausführlicher Prüfplan mit Begründung des Prüfvorhabens und dessen Beschreibung,
- eine detaillierte Information für die Prüfarzte,
- die Unterlagen zur Aufklärung der teilnehmenden Freiwilligen und deren Einverständniserklärungen und
- die ordnungsgemäße Versicherung der Teilnehmer gegen eventuelle Gesundheitsschäden.

Schließlich muss sichergestellt sein, dass die Prüfpräparate nach dem derzeit in der Europäischen Union geltenden Leitfadens einer Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel (Good Manufacturing Practice, GMP) produziert wurden. Die GMP-Vorschriften sind in Deutschland in Form der Pharma-Betriebsverordnung umgesetzt und damit rechtlich verbindlich. Der Arzneimittelhersteller muss bei klinischen Prüfungen, die an mehr als einem Prüfzentrum durchgeführt werden, einen verantwortlichen Leiter der klinischen Prüfung benennen, der über eine mindestens zweijährige Erfahrung in der klinischen Prüfung von Arzneimitteln verfügt.

Die Aufgaben einer Ethik-Kommission sind im Arzneimittelgesetz (AMG) geregelt. Ihre wichtigste Aufgabe ist der Schutz der teilnehmenden Freiwilligen vor möglicher Gesundheitsgefährdung. Die Kommission muss sorgfältig den Nutzen einer klinischen Prüfung gegen ein mögliches Risiko für die Studienteilnehmer abwägen.

Die Ethik-Kommissionen sind öffentlich-rechtlich organisiert und in Deutschland dem Landesrecht des Bundeslandes unterworfen, in dem sie ihren Sitz haben. Nach internationalen Anforderungen bestehen die Kommissionen aus mindestens fünf Mitgliedern. Die Mehrheit der Mitglieder, also mindestens drei, müssen Ärzte sein. Darüber hinaus müssen jeder Ethik-Kommission ein Jurist und ein medizinischer Laie angehören. Sofern erforderlich, können zu den Sitzungen jeweils geeignete Fachgutachter hinzugezogen werden.

Ethik-Kommissionen haben das Recht, alle relevanten Unterlagen einzusehen. Besonderes Augenmerk richten sie auf die Qualifikation und Erfahrung des Leiters der klinischen Forschung.

Auch nach Beginn der klinischen Prüfung bleibt die zuständige Ethik-Kommission aktiv: Treten beispielsweise unerwartete Nebenwirkungen auf, die die Sicherheit der Studienteilnehmer gefährden, oder will der Initiator des Vorhabens den Prüfplan ändern, muss die Ethik-Kommission unterrichtet werden. Je nach Risiko für die Teilnehmer kann sie ihre ursprüngliche Prüfung zurückziehen, so dass diese abgebrochen werden muss.

Phase I: Erste Anwendung am Menschen

Der Leitfaden einer Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel (Good Manufacturing Practice, GMP) beschreibt, welche Anforderungen an Herstellung und Qualitätskontrolle klinischer Prüfpräparate zu stellen sind. Hersteller sind beispielsweise verpflichtet, von jedem Prüfpräparat ausreichend Rückstellmuster und die dazugehörigen Analysenzertifikate aufzubewahren, damit eine Prüfung durch ein unabhängiges Labor unter Umständen auch noch nach Jahren möglich ist.

Nun werden die Unterlagen einschließlich des detaillierten Prüfplans bei der zuständigen unabhängigen Ethik-Kommission und bei der jeweils zuständigen Bundesoberbehörde – in Deutschland das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bzw. für Blutprodukte, Impfstoffe, Testallergene und Seren sowie Zell- und Gentherapie-Produkte das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) – eingereicht. Erst nach deren Zustimmung kann die klinische Prüfung beginnen.

In Phase I erforschen die klinischen Pharmakologen das Verträglichkeits- und das pharmakokinetische Profil der Substanz; das heißt, sie prüfen, wie die Prüfsubstanz vom Körper aufgenommen wird, inwieweit sie unerwünschte Wirkungen aufweist, und über welche Wege – Leber, Nieren, Lunge, Haut oder Darm – sie im Stoffwechsel verändert und ausgeschieden wird. Dazu

wird die Prüfsubstanz an etwa 60 bis 80 gesunden Freiwilligen – den Probanden – getestet. Wenn allerdings der Wirkstoff schwere Erkrankungen, beispielsweise Krebs bekämpfen soll, sind es betroffene Patienten, an denen die Forscher die Substanz testen. Eine Prüfung an Gesunden wäre in diesen Fällen ethisch nicht zu rechtfertigen.



Phase II:

Erste Anwendung an Patienten

Ziel der Studien der Phase II ist es zu erfahren, ob das Prüfpräparat tatsächlich bei Kranken wirksam ist, welche Dosierung optimal ist und welche Nebenwirkungen auftreten. Die dazu notwendigen Untersuchungen werden an 100 bis 500 Patienten durchgeführt. Unter Umständen untersuchen die Forscher bereits jetzt, wie Patienten mit Leber- und / oder Nierenfunktionsstörungen auf die Prüfsubstanz reagieren: wie sie bei diesen Patienten abgebaut wird, ob es zu unerwünschten Anreicherungen der Substanz im Organismus kommt, und wie man die Dosis anpassen kann.

Die Patienten werden in zwei Gruppen eingeteilt. Die Zuteilung zu einer der beiden Gruppen erfolgt randomisiert, d.h. nach dem Zufallsprinzip, damit sichergestellt ist, dass bekannte und unbekannte Merkmale der Patienten auf beide Gruppen gleichmäßig verteilt sind. Die Patienten der einen Gruppe erhalten ein Scheinmedikament oder Placebo, also eine Tablette, ein Dragee, eine Kapsel oder auch eine Injektionslösung, die äußerlich, zum Beispiel in Farbe und ggf. Geschmack, mit der echten Medikation soweit wie möglich übereinstimmt, aber keinen Wirkstoff enthält. Zur Unterscheidung von dieser Placebogruppe wird die Gruppe, die das echte Prüfmedikament erhält, als Verumgruppe bezeichnet.

Keiner der Patienten weiß, ob er zur Placebo- oder Verumgruppe gehört. Damit ist ausgeschlossen, dass aus Erwartungshaltungen in der Studie Wirkungen und Ergebnisse verzerrt werden. Patienten sind in dieser Hinsicht sozusagen „blind“. Mittlerweile sind Untersuchungen Standard, bei denen auch die betreuenden Ärzte nicht wissen, ob die Prüfmedikation, die sie ihren Patienten verabreichen, den Wirkstoff enthält oder nicht. In diesem Fall spricht man von „doppelblinden“ Studie. Bei Erkrankungen – zum Beispiel bei Krebs –, bei denen es ethisch nicht vertretbar wäre, einer Gruppe von Patienten nur ein Placebo zu geben, werden alle Patienten mit der Standard-Therapie und zusätzlich mit dem neuen Wirkstoff bzw. mit Placebo behandelt.

Phase III:

Härtetest unter praxisnahen Bedingungen

Ziel der Studien in Phase III ist der Nachweis der Wirksamkeit. Weiterhin soll eine Nutzen-Risiko-Abwägung nach kurzzeitiger und längerfristiger Gabe der Prüfsubstanz ermöglicht werden. Das Auftreten gelegentlicher und häufiger unerwünschter Wirkungen wird abgeklärt. Dazu prüfen die klinischen Forscher die Prüfsubstanz unter Bedingungen, die den späteren Anwendungen nahe kommen. Der Praxisbezug steht im Mittelpunkt. Dazu muss das Forschungsteam erheblich mehr, nämlich mehrere Tausend freiwillige Patienten einbeziehen. Dies ist in der Regel in einem einzigen Behandlungszentrum nicht mehr möglich. Nach dem vorgegebenen Prüfplan finden die Studien deshalb in mehreren Prüfzentren (Krankenhäusern oder in ausgewählten Praxen) statt. Sie heißen deshalb multizentrische Prüfungen.

Damit die Aussagen der Studienergebnisse möglichst allgemeingültig sind, wählen Ärzte Patienten mit den unterschiedlichsten Merkmalen aus: Männer und Frauen verschiedenen Alters, gegebenenfalls auch unterschiedlicher ethnischer Gruppen, in mehreren Ländern, mit unterschiedlichen Lebens- und Essgewohnheiten sowie mit und ohne Begleiterkrankungen. Alle Merkmale sollten in beiden Gruppen gleich verteilt sein. Unter diesen Bedingungen untersuchen die Kliniker, ob das Prüfpräparat wirksam und verträglich ist.



Auch in dieser Phase müssen Patienten umfassend aufgeklärt werden und sich freiwillig zur Teilnahme an der klinischen Prüfung bereit erklären. Sie können ihr Einverständnis jederzeit widerrufen, ohne irgendeinen Nachteil für die weitere Behandlung befürchten zu müssen.

Die teilnehmenden Patienten werden wieder zufalls-gesteuert in mindestens zwei Gruppen unterteilt. Nur so verteilen sich Patienten mit erhöhtem Risiko (etwa ältere Patienten, solche mit Vorerkrankungen, Leber- oder Nierenfunktionsstörungen) auf beide Gruppen gleichmäßig. Durch diese „Randomisierung“ können die Forscher sicherstellen, dass patientenbedingte Nebeneffekte während der Studie in beiden Gruppen gleich häufig auftreten und dadurch nicht einen Effekt des Prüfpräparats vortäuschen oder verschleiern. Wie schon in Phase II werden die Studien in Phase III vorzugsweise randomisiert, placebokontrolliert und doppelblind durchgeführt. Mit dieser aufwendigen Methodik erreichen die Studienleiter ein Höchstmaß an wissenschaftlicher Objektivität. Allein der Aufwand zur „Verblindung“ von Studien macht deutlich, wie sorgfältig und detailliert Forschungsleiter planen müssen, um zu verlässlichen Ergebnissen zu kommen. Gleichzeitig müssen sie auch in dieser Phase für die Studienteilnehmer ein Höchstmaß an Sicherheit garantieren. Bei Prüfungen in vielen Zentren mit zum Teil mehreren tausend Patienten potenziert sich damit der administrative Aufwand im Vergleich zu den Phasen I und II. Das Forschungsteam muss in jedem Prüfzentrum und beim Initiator des Forschungsvorhabens vor, während und nach Abschluss der Studie aufwändige und überprüfbare Dokumentationen anlegen. Dabei müssen die Datenverarbeitung und die Codierungen, die statistische beziehungsweise biometrische Auswertung sowie die Berichterstellung einheitlichen Kriterien genügen, damit die Daten untereinander vergleichbar sind.

Durch die Zulassung wird das Prüfpräparat zum Arzneimittel

Nach erfolgreichem Abschluss der Phase III beantragt der Arzneimittelhersteller die Zulassung des erfolgreich geprüften Präparates als Arzneimittel. Für biotechnologische Arzneimittel muss der Zulassungsantrag bei der Europäischen Zulassungsagentur EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicines) in London gestellt werden. Die von der EMEA verabschiedete Zulassungsempfehlung muss anschließend von der Europäischen Kommission in eine endgültige Zulassung umgewandelt werden, die dann sofort in allen EU-Mitgliedsstaaten gilt.

Bei Arzneimitteln mit neuen chemischen Wirkstoffen kann der Hersteller wählen, ob er eine nationale Zulassung in einem bestimmten EU-Mitgliedstaat anstrebt und diese anschließend im Rahmen des gegenseitigen Anerkennungsverfahrens auf alle (oder einzelne) weitere Mitgliedsstaaten ausdehnt. In den Vereinigten Staaten von Amerika ist die Food and Drug Administration, kurz FDA genannt, die zentrale Zulassungsbehörde. In Deutschland werden Blutprodukte, Impfstoffe, Testallergene, Seren sowie Zell- und Gentherapie-Produkte durch das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) in Langen, alle anderen Arzneimittel durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in Bonn zugelassen.

Die Zulassungsbehörde prüft sorgfältig die eingereichten Unterlagen zur Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit. Diese Prüfung dauert im Durchschnitt 1-1,5 Jahre und führt in der Regel zu einer Zulassung des Arzneimittels. Seit Beginn der ersten präklinischen Versuche sind mittlerweile etwa 10 bis 12 Jahre vergangen. Insgesamt wurden in das Vorhaben bisher rund 800 Millionen Dollar investiert, ohne dass mit der Prüfsubstanz Einnahmen erzielt werden konnten.



Phase IV:

Mit der Zulassung hört Arzneimittelsicherheit nicht auf

Haben die zuständigen Behörden das Arzneimittel zugelassen, darf es das pharmazeutische Unternehmen in den Verkehr bringen. Die Zulassungsbehörde kann weitere Auflagen festlegen: Bestimmte Arzneimittel dürfen beispielsweise ausschließlich von erfahrenen Spezialisten verordnet werden. Fallweise verpflichtet die Behörde den Hersteller, die Anwendung des neuen Medikaments genau zu dokumentieren, um bis dahin ungeklärte Fragestellungen später auf Grundlage einer breiteren Datenbasis besser bewerten zu können (Anwendungsbeobachtung), oder sie fordert weitergehende Forschungen – Studien der so genannten Phase IV.

Auch ohne Auflage der Zulassungsbehörde ist es häufig der Arzneimittelhersteller selbst, der die Durchführung einer Phase-IV-Studie initiiert. Studien der Phase IV der klinischen Forschung finden ausnahmslos nach der Zulassung des Arzneimittels statt. Umfassende Fragestellungen wie: „Lässt sich mit regelmäßiger Einnahme von Medikament X die durch Herzinfarkt bedingte Sterblichkeit senken?“ oder „Welche Auswirkungen hat die kombinierte Anwendung mit Medikament Y?“ sind typisch für Phase-IV-Studien. Sie sind oft international organisiert. Zum Teil sind daran mehr als 10.000 Patienten beteiligt. Im Unterschied zu den Anwendungsbeobachtungen werden Studien der Phase IV nach einem detaillierten Prüfplan durchgeführt, der den Leitlinien der Guten Klinischen Praxis (Good Clinical Practice, GCP) entsprechen muss.

Anwendungsbeobachtungen nach der Zulassung

Nach der Zulassung eines Arzneimittels wächst die Zahl der Anwender sprunghaft an – auf Hunderttausende oder sogar Millionen von Menschen. Wenn seltene Nebenwirkungen möglich sind, werden sie jetzt auftreten. Im gleichen Maß wächst auch die Möglichkeit, das Sicherheitsprofil des Arzneimittels zu vervollständigen. Die ersten Jahre nach der Markteinführung sind deshalb besonders wichtig.

Nun muss der Hersteller, der die Verantwortung für die Sicherheit seiner Produkte trägt, „dem Arzt über die Schulter schauen“ und in regelmäßigen Berichten (Periodic Safety Update Reports, PSURs) die Erfahrungen mit dem Arzneimittel in der Praxis dokumentieren. Diesen Berichten liegen neben Spontanberichten der Ärzte auch die so genannten Anwendungsbeobachtungen zugrunde. Der Hersteller wendet sich an Ärzte und bittet sie, die Verordnung des Arzneimittels nach einem vorgegebenen Schema zu protokollieren. Sie sollen auch Angaben über den Behandlungserfolg machen und diese Daten anonymisiert zur Verfügung stellen. Es werden nur Daten von Patienten verwendet, die nach der Entscheidung des behandelnden Arztes das Präparat ohnehin erhalten hätten.



Charakteristika und Ziel von klinischen Prüfungen der Phasen I bis IV

Phase I

Erste Anwendung der Prüfsubstanz beim Menschen; ausnahmsweise auch bei ausgewählten Patienten; 60 bis 80 Teilnehmer

1. Ist die Substanz verträglich?
2. Wie wird die Substanz vom Körper aufgenommen und wie verteilt sie sich?
3. Wie wird die Substanz verstoffwechselt und ausgeschieden? Gibt es Unterschiede, ob sie mit dem Essen oder nüchtern verabreicht wird?
4. Wie sollte die Substanz dosiert werden?

Phase II

Erste Anwendung bei Patienten mit der entsprechenden Indikation; Pilot-Studien und / oder kontrollierte Studien (randomisiert, plazebokontrolliert, doppelblind); 100 bis 500 Teilnehmer

1. In welchen Dosisbereichen ist die Substanz wirksam?
2. Wie wird sie bei Patienten verstoffwechselt? Wie bei solchen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion?
3. Können die vermuteten Wirkungen bei Patienten erzielt werden?
4. Ist die Substanz bei Patienten verträglich? Gibt es wechselseitige Störwirkungen bei Einnahme anderer Arzneimittel?

Phase III

Anwendung des Prüfpräparats bei Patienten unter den Bedingungen in Praxis und Klinik; Kontrollierte multizentrische Studien; mehrere tausend Teilnehmer
Phase III dient zum Nachweis der Wirksamkeit und Verträglichkeit des Prüfpräparats.

1. Ist das Prüfpräparat in der angestrebten Indikation wirksam?
2. Ist das Prüfpräparat bei praktischer Anwendung sicher?
3. Welche Nebenwirkungen treten auf und in welcher Häufigkeit?
4. Ist das Prüfpräparat gleichwertig zu anderen Präparaten oder sogar besser wirksam?

Phase IV

Anwendung bei sehr vielen Patienten nach der Zulassung; unkontrollierte und kontrollierte Studien; bis mehr als 10.000 Teilnehmer

1. Wie sieht das Sicherheitsprofil bei der Anwendung aus?
2. Verändert die Anwendung den Sicherheitsstatus der Bevölkerung?
3. Ergeben sich bisher unbekannte zusätzliche Wirkungen?

Ziel der Anwendungsbeobachtungen ist es unter anderem, sehr seltene Nebenwirkungen eines Arzneimittels – die beispielsweise mit einer Häufigkeit von 1:10.000 oder noch seltener auftreten und sich damit selbst durch die Studien der Phase III nicht feststellen lassen – zu erfassen.

Manchmal wird argumentiert, dies sollte bereits in Phase III durch Erhöhung der Zahl der Prüfungsteilnehmer geschehen. Doch dann würde bis zur

Arzneimittelgesetz eine angemessene Zulassungspraxis vorgesehen: Nach § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 AMG darf die Zulassung eines Arzneimittels „nicht deshalb versagt werden, weil therapeutische Ergebnisse nur in einer beschränkten Zahl von Fällen erzielt worden sind“.

Manchmal werden bei solchen Anwendungsbeobachtungen zusätzliche Wirkungen des Arzneimittels festgestellt, die bei der Zulassung des Arzneimittels noch nicht bekannt waren. Beispiele dafür sind die Wirksamkeit eines Bluthochdruckmittels bei Herzinsuffizienz oder die Wirkung des Schmerzmittels ASS als Antithrombotikum. In diesem Fall kann der pharmazeutische Hersteller eine neue klinische Prüfung durchführen – mit dem Ziel, die Zulassung für das Medikament auf die neue Indikation auszuweiten.



Zulassung eines Arzneimittels sehr viel mehr Zeit vergehen als bisher, und dadurch würden vielen behandlungsbedürftigen Patienten wirksame Medikamente vorenthalten. Aus diesem Grund ist im deutschen





Analysen

Entscheidend für die Klinische Forschung: Qualität und Rahmenbedingungen

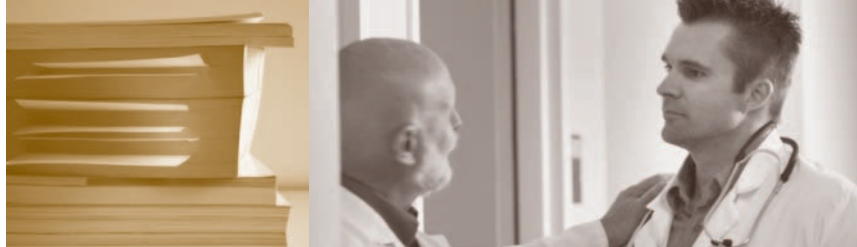
Forschende Arzneimittelhersteller stehen in einem weltweiten Wettbewerb. Für den Erfolg der Unternehmen gewinnt neben der Qualität der klinischen Forschungsprojekte der Faktor Zeit stetig an Bedeutung. Jeder Tag Verzögerung bei der Entwicklung eines neuen Arzneimittels bedeutet bei einem später erfolgreichen Medikament erhebliche Umsatzausfälle, die über 3 Millionen Dollar pro Tag betragen können. Im Standortvergleich hat Deutschland Nachholbedarf.

Die pharmazeutische Forschung in Deutschland hat eine lange und erfolgreiche Tradition. Ambitionierte Forscherleistungen wie Emil von Behrings Diphtherieserum, Paul Ehrlichs Entwicklung des Salvarsan zur Bekämpfung der Syphilis oder die Synthese der antibiotisch wirkenden Sulfonamide durch Gerhard Domagk begründeten

Deutschlands Ruf als „Apotheke der Welt“. Im Zuge der Internationalisierung des Arzneimittelmarktes ist die Konkurrenz jedoch größer geworden. Besonders erfolgreich arbeiten Arzneimittel-Entwickler heute vor allem in den USA. Forschende Arzneimittelhersteller stehen in einem harten weltweiten Wettbewerb. Sie siedeln ihre Forschung und Produktion an den Standorten an, deren Infrastruktur und Rahmenbedingungen einen hohen und möglichst berechenbaren Erfolg der Arbeit gewährleisten.

Der Forschungsstandort Deutschland hat einige Vorteile aufzuweisen: eine leistungsfähige Arzneimittelindustrie, eine große Bevölkerung, sehr gute medizinische und technische Infrastruktur, viele Universitäten und außeruniversitäre Forschungseinrichtungen. Gleichwohl sind die Anzeichen für eine Verschlechterung der Bedingungen für die Entwicklung innovativer Arzneimittel in Deutschland seit einigen Jahren unübersehbar.





Klinische Forschung in Deutschland unterrepräsentiert

Deutliches Indiz für diese negative Entwicklung ist die geringe Bedeutung, die wissenschaftlichen Beiträgen zur patientenorientierten Forschung aus Deutschland im internationalen Vergleich zukommt. Sowohl bei einer Betrachtung der gewichteten Bevölkerungszahl, als auch im absoluten Vergleich schneidet Deutschland schlecht ab. Beispielsweise konnten selbst die kleinen Niederlande in den vergangenen Jahren rund ein Drittel mehr Publikationen zur klinischen Forschung vorweisen als Deutschland mit seiner mehr als fünffach höheren Bevölkerungszahl.

Die Rahmenbedingungen müssen verbessert werden

Die absehbaren Folgen dieser Entwicklung sind verheerend: Wesentliche Beiträge zur volkswirtschaftlichen Gesamtrechnung in Deutschland stehen auf dem Spiel.

Die durchschnittlichen Entwicklungskosten für ein Arzneimittel betragen derzeit etwa 800 Millionen Dollar. Die Entwicklungszeit beläuft sich auf durchschnittlich 10 – 12 Jahre. Davon entfallen mehr als die Hälfte der Kosten und der Zeit auf die klinischen Prüfungen. In Deutschland fließen jährlich 832 Mio. Euro von der Industrie in die Hochschulen, davon ein erheblicher Anteil für klinische Forschungsvorhaben an Universitätskliniken und andere Einrichtungen. Der intensive Wettbewerb zwingt die Hersteller zu einer möglichst kostengünstigen Entwicklung und Produktion. Deshalb wird die Klinische Forschung zunehmend dort angesiedelt, wo die Rahmenbedingungen – nicht nur die durch den Gesetzgeber vorgegebenen – optimales Arbeiten bei möglichst günstiger Kostenstruktur ermöglichen. Bei diesen Rahmenbedingungen hat Deutschland erheblichen Verbesserungsbedarf.

Klinische Forschung: Image und Akzeptanz

Selbst unter wissenschaftlich tätigen Ärzten und Hochschullehrern genießt die arzneimittelbezogene Klinische Forschung in Deutschland keine besondere Wertschätzung. Dadurch wird die unverzichtbare Kooperation zwischen forschenden Arzneimittelherstellern und Kliniken unnötig erschwert. Gleichwohl ist eine solche Kooperation für Industrie und Hochschule gleichermaßen von Vorteil: Nur in Universitätskliniken und Krankenhäusern der Maximalversorgung finden sich bei schweren seltenen Erkrankungen die für die Forschung notwendigen Patienten in genügend großer Zahl. Die pharmazeutische Industrie ist an einer engen Zusammenarbeit auch deshalb interessiert, weil an solchen Krankenhäusern eine anspruchsvolle Ausstattung mit Geräten und Personal vorhanden ist.

Für die Universitätskliniken bietet die Zusammenarbeit mit der Industrie ebenfalls Vorteile: Gemeinsame Forschungs- und Entwicklungsprojekte schaffen die Möglichkeit, die Forschungsintensität im eigenen Haus quantitativ und qualitativ zu verbessern. Mit der Teilnahme an interessanten klinischen Forschungsprojekten bietet sich zudem die Chance, aktiv an der Gestaltung des therapeutischen Fortschritts mitzuwirken, was letztlich auch der wissenschaftlichen Reputation zugute kommt. Und schließlich kann die Universitätsklinik auf diese Weise zusätzliche Mittel für die Forschung aus der Industrie einwerben. Trotz dieser offensichtlichen Vorteile für alle Beteiligten ist die Kooperation häufig unbefriedigend.



Klinische Forschung wird in großen Krankenhäusern oft als „industriedominant“ gering geschätzt. Nach Meinung vieler Hochschulmediziner ist sie deshalb weniger „wertvoll“ als Projekte, die „unabhängig“, das heißt durch die Länder, durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft oder das Bundesforschungsministerium finanziert sind.

Die Grundlagenforschung erhält von deutschen Hochschullehrern gegenüber der klinischen Arzneimittelforschung offensichtlich auch deshalb den Vorzug, weil sich damit eine größere Anzahl an Publikationen und gleichzeitig – nach allgemeinem Akademikerverständnis – mehr wissenschaftliche Anerkennung erreichen lässt. Vielerorts wird allein der Umfang der Publikationsliste als Maß für die wissenschaftliche Reputation angesehen. Mit diesem „publish or perish“ genannten Prinzip lässt sich ein Engagement in klinischer Arzneimittelforschung allerdings nur schwer vereinbaren. Die Ergebnisse multizentrischer klinischer Forschungsprojekte werden zwar publiziert, allerdings in Zeitschriften mit einem geringeren wissenschaftlichen Stellenwert („Impact factor“).

Die von vielen Wissenschaftlern häufig geäußerte zurückhaltende Meinung zum Stellenwert klinischer Forschungsprojekte wirkt auch nach außen. Patienten, die sich an klinischen Prüfungen beteiligen, gelten in der Öffentlichkeit häufig als „Versuchskaninchen“. Hinter diesen Vorwürfen steckt Polemik: Die Patienten werden vorher umfassend über die Chancen und Risiken der Teilnahme informiert und sowohl vor Beginn als auch während der klinischen Prüfung sorgfältig untersucht und betreut.



Klinische Forschung: Professionalität

Im Gegensatz zu den USA existieren in Deutschland bislang kaum Forschungseinrichtungen, in denen sich begabte Wissenschaftler ausschließlich der patientenorientierten Forschung widmen können. Derartige Einrichtungen sind aber eine wichtige Voraussetzung für qualitativ hochwertige klinische Prüfungen.

Um den nicht nur von der pharmazeutischen Industrie, sondern z.B. auch von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) beklagten Mängeln abzuweichen, fördert das Bundesforschungsministerium seit 1998 die Einrichtung und den Betrieb von 12 Koordinierungszentren für klinische Studien (KKS). Sie sollen dazu beitragen, die Kompetenz im Bereich der klinischen Studien in Deutschland weiter zu entwickeln und die Qualität klinischer Studien zu verbessern. Stattdessen kämpfen sie mit strukturellen Problemen, die eine effiziente Aufgabenerfüllung beeinträchtigen, wenn nicht sogar verhindern können. Eines dieser Probleme besteht in der oftmals geringen Akzeptanz des Zentrums innerhalb des Klinikums, in dem es angesiedelt ist. Solange Koordinierungszentren nicht auf die volle Unterstützung ihrer Umgebung bauen können, werden sie Probleme haben, genügend Patienten für die Teilnahme an einer klinischen Prüfung zu finden. Fehlende Plandaten bedeuten darüber hinaus, dass keine zuverlässigen Aussagen über Aufwand, Kosten und Leistungen des Zentrums getroffen werden können – womit eine Kooperation mit einem Arzneimittelhersteller nahezu unmöglich wird.

Ansätze, diese Strukturmängel zu überwinden, gibt es in Deutschland bereits. Die bisher noch vereinzelt Positivbeispiele zeigen, dass geeignete Regeln und Anreize gefunden werden müssen, um die jeweilige Institution zum Erfolg zu führen. So kann beispielsweise schon im Zuge dienstrechtlicher Verpflichtungen zur Zusammenarbeit eine Verbesserung des Informationsflusses innerhalb der Klinik und zwischen verschiedenen Kliniken hergestellt werden. Auf der so entstandenen Datenbasis lassen sich sowohl tragfähige Geschäftsmodelle, strategische Planungen und auch attraktivere Ausbildungsangebote für Prüfarzte und Pflegepersonal entwickeln.





Klinische Forschung:

Ausbildungsprogramme für klinische Forscher

In Deutschland fehlt es an Studien- und Weiterbildungs-gängen, die die spezifischen Anforderungen patienten-orientierter klinischer Forschung abdecken. Im Gegen-satz dazu hat man in den USA erkannt, dass es von zentraler Bedeutung ist, über den gesamten Karriere-weg des klinischen Forschers hinweg Möglichkeiten zur Förderung anzubieten. So gibt es schon auf der Ebene der universitären Ausbildung einen Wettbewerb um das beste Studienprogramm zur klinischen For-schung, an dem sich alle Universitäten beteiligen kön-nen. Das Sieger-Programm erhält einen stattlichen öffentlichen Zuschuss.

Weitere Förderprogramme bieten dem angehenden klinischen Forscher qualitativ hochwertige Weiter-bildungsmöglichkeiten: Medizinstudenten können sich im Rahmen eines einjährigen Praktikums an einem Koordinierungszentrum mit den Methoden und prakti-schen Tätigkeiten der patientenorientierten klinischen Forschung vertraut zu machen. Junge Ärzte können – betreut von einem Mentor - für drei bis fünf Jahre an einem Zentrum patientenorientiert forschen. Klinischen Forschern mit langjähriger Erfahrung wird die Mög-lichkeit geboten, für spezifische Forschungsvorhaben als auch für eine Mentorentätigkeit staatliche Förder-gelder in Anspruch zu nehmen. Diese Form einer konsistenten, systematischen Aus-bildungsförderung sollte Vorbild sein für alle Politik-ansätze, die auf eine Verbesserung der Ausbildungs-situation für klinische Forscher in Deutschland und Europa zielen.

Klinische Forschung: Die rechtliche Situation

Um eine klinische Prüfung in Deutschland durchführen zu können, ist neben der Genehmigung durch die Behörde auch eine positive Bewertung durch die jeweils zuständige Ethik-Kommission erforderlich.

In Deutschland sind Ethik-Kommissionen bei den 18 Lan-desärztekammern und den 36 Universitätskliniken, darüber hinaus auch an mehreren größeren Kranken-häusern eingerichtet. Dies summiert sich auf bis zu 50 Ethik-Kommissionen. Was auf den ersten Blick wie ein Beleg für optimalen Probanden- und Patientenschutz erscheint, erweist sich bei multizentrischen Studien häufig als nur schwer zu überwindendes Hindernis. Zunächst stellt sich die Frage: „Welche Ethik-Kommis-sion ist bei einer multizentrischen Studie überhaupt zuständig?“ Nach den Vorschriften des Arzneimittel-gesetzes muss für eine multizentrische Studie das zustimmende Votum der für den Leiter der klinischen Prüfung zuständigen Ethik-Kommission vorliegen. Bei der Erstellung dieses Votums müssen aber alle für die einzelnen Prüfzentren zuständigen lokalen Ethik-Kommissionen eingebunden werden.

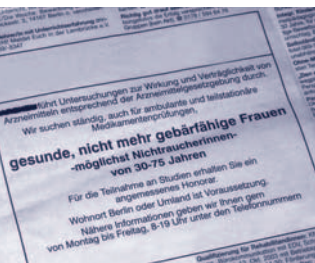
Um die Eignung des Prüfzentrum zu beurteilen, verlan-gen diese den gesamten Satz an Unterlagen, wie er der federführenden, für den Leiter der klinischen Prüfung zuständigen Ethik-Kommission vorzulegen ist. Der mit dieser Regelung verbundene erhöhte Aufwand an Zeit und Kosten erschwert die Durchführung klinischer Studien in Deutschland.





Gründe für das Auseinanderklaffen zwischen theoretischer Wertschätzung und eigener Teilnahmebereitschaft sehen Experten im Wesentlichen in dem bisher erfreulich hohen Standard der Gesundheitsversorgung, der eine Studienteilnahme aus Sicht der Patienten oft überflüssig erscheinen lässt. Eine Teilnahmebereitschaft war deshalb vorwiegend nur bei Patienten mit schweren Erkrankungen vorhanden.

Auffällig war jedoch insgesamt der geringe Informationsstand der Patienten über die Möglichkeiten und Konditionen einer Studienteilnahme. An diesem Punkt könnte durch Aufklärung, Information und Transparenz ein wichtiger Beitrag zu einer Erhöhung der Teilnahme von Patienten an klinischen Studien geleistet werden. Dies ist eine Gemeinschaftsaufgabe von Politik, Ärzten, Patientenorganisationen und Arzneimittelherstellern.



Klinische Forschung: Teilnahmebereitschaft der Patienten gering

Neben den strukturellen und prozessbedingten Aspekten, die klinische Prüfungen in Deutschland behindern, besteht eine weitere Hürde: Nur verhältnismäßig wenige Patienten sind bereit, an klinischen Arzneimittelprüfungen teilzunehmen. Die mangelnde Teilnahmebereitschaft wird zunehmend zum Problem, denn der Trend geht zu immer umfangreicheren Studien: Den Rekord hält eine laufende Studie zur Erprobung eines neuen Kreislaufmedikaments, an der 30.000 Probanden in 700 medizinischen Einrichtungen von insgesamt 51 Ländern teilnehmen.

Wie eine Befragung von mehr als 300 chronisch erkrankten Patienten im Jahr 2001 ergab, liegt die mangelnde Bereitschaft nicht etwa an einem Informationsdefizit über den Stellenwert klinischer Forschung. 80 Prozent der Befragten maßen ihr eine hohe Bedeutung für den therapeutischen Fortschritt zu. Der Aspekt, anderen Patienten durch eine Studienteilnahme helfen zu können, wurde mit rund 70 Prozent ebenfalls hoch bewertet. An dritter Stelle wurde der mögliche Beitrag zur eigenen Gesundheit genannt. Trotz dieser erfreulich hohen Werte waren aber nur 13 Prozent der Befragten bereit, selbst an einer klinischen Erprobung teilzunehmen.





Klinische Forschung: Gesundheitspolitik

Neue innovative Arzneimittel sind Ergebnisse des wissenschaftlichen Wettbewerbs, der angemessene wirtschaftliche Rahmenbedingungen benötigt. Die Entscheidung eines forschenden Arzneimittelherstellers für oder gegen die Durchführung klinischer Forschungsprojekte hängt wesentlich auch von der Einschätzung der Erlöse ab, die langfristig aus diesem Engagement zu erwarten und gleichzeitig für Investitionen in neue Forschungsvorhaben unverzichtbar sind. Im Rahmen einer solchen Einschätzung geht es nicht nur darum, Bedarfs- und Marktanalysen vorzunehmen. Übergeordnete Einflussgrößen wie die zum Zeitpunkt der Arzneimittelvermarktung zu erwartenden staatlichen Preis- und/oder Mengenregulierungen spielen ebenfalls eine wichtige Rolle.

Seit 1978 hat der Gesetzgeber etwa alle vier Jahre – zuletzt mit dem GKV-Modernisierungsgesetz – Änderungen in der Gesundheitsgesetzgebung vorgenommen, die maßgeblich den Arzneimittelmarkt trafen. Im Gegensatz zur gesundheitspolitischen Kurzatmigkeit ist die Arzneimittelentwicklung jedoch ein langfristiger Prozess. Um verantwortlich entscheiden zu können, benötigen die Unternehmen einen Planungshorizont von etwa 15 Jahren.

Aus heutiger Sicht ist die Planungssicherheit für forschende Arzneimittelhersteller in Deutschland völlig unzureichend. Die Risiken sind weit über das Normalmaß hinaus unkalkulierbar. Dies hat sich zuletzt mit der Gesundheitsreform Ende des Jahres 2003 gezeigt, die den Herstellern u.a. einen Zwangsrabatt von 16 Prozent auf patentgeschützte Arzneimittel aufbürdet und den wichtigsten Anreiz für die Entwicklung neuer Arzneimittel, den Patentschutz, durch eine neue Festbetragsregelung aushöhlt.

Solche massiven Eingriffe schaden der Wettbewerbsfähigkeit Deutschlands als Standort für die Erforschung und Entwicklung von Arzneimitteln.



Der Trend ins Ausland muss umgekehrt werden

Die forschenden Arzneimittelhersteller beklagen seit langem, dass Deutschland als Standort für klinische Forschung im internationalen Vergleich zumeist nur noch mittelmäßig abschneidet. Soll die Situation verbessert werden, kommt es in erster Linie darauf an, Genehmigungsverfahren zu straffen und berechenbarer zu machen sowie die Attraktivität des Bereichs „klinische Forschung“ für Ärzte und Patienten zu steigern.



Die Hauptgründe für den verbesserungsbedürftigen Stand der klinischen Forschung in Deutschland sind benannt worden: Sie liegen in

- der geringen Attraktivität und Professionalität dieses Forschungsgebietes für Ärzte,
- der noch nicht zufriedenstellenden Funktion der Koordinierungszentren für klinische Studien (KKS) und ihrer fehlenden Vernetzung mit den interdisziplinären Zentren für klinische Forschung (IZKFs) sowie mit den Kompetenznetzen,
- dem komplexen Ethik-Kommissionsverfahren mit der geforderten Einbeziehung einer Vielzahl von Ethik-Kommissionen bei multizentrischen Prüfungen,
- der geringen Teilnahmebereitschaft der Patienten und nicht zuletzt
- den Vorgaben der Gesundheitspolitik, die für die forschenden Arzneimittelhersteller zunehmend unberechenbarer werden.

Die Politik hat die Mängel der Klinischen Forschung in Deutschland grundsätzlich erkannt und Verbesserungen in Angriff genommen. So hat das Bundesministerium für Bildung und Forschung eine Forderung des VFA aufgegriffen und die Einrichtung der für die komplexe Aufgabenstellung wichtigen IZKFs, KKS und Kompetenznetze gefördert. Da diese Zentren aber bisher nicht vernetzt sind und die KKS zumeist nur geringe Akzeptanz innerhalb des jeweiligen Klinikums finden, können sie ihrer Aufgabe kaum gerecht werden. Es sind daher weitere Anstrengungen nötig, um durch geeignete Regeln und Anreize für eine Verbesserung der Arbeit insbesondere der KKS zu sorgen. Erst dann können sie zu zuverlässigen Partnern für Forscher, Ärzte und forschende Arzneimittelhersteller werden.

Einen kleinen Schritt in die richtige Richtung stellt auch das 2003 verabschiedete Programm des Bundesforschungsministeriums und der Deutschen Forschungsgemeinschaft dar: Mit 40 Millionen Euro sollen in den Jahren 2004 bis 2008 Projekte der klinischen Forschung gefördert werden. Leider zeigt auch dieses Programm konzeptionelle Schwächen. Statt die begrenzten Mittel mit der „Gießkanne“ zu verteilen, sollten die Fördergelder gezielt in ausgewählte Gebiete fließen. Eine klare Fokussierung auf wenige Indikationsgebiete sowie Stetigkeit in der Mittelbereitstellung für aufeinander aufbauende bzw. einander ergänzende Studien könnten zu international angesehenen und akzeptierten Therapiestrategien führen. Die deutsche klinische Leukämieforschung zeigt, dass dieser Weg erfolgversprechend ist – auf diesem Gebiet zählt Deutschland zur Weltspitze.





Darüber hinaus muss generell auf straffe Entscheidungsprozesse geachtet werden. Wenn – wie im vorgenannten Projekt geplant – junge Ärzte ein Jahr lang auf das Ergebnis der Begutachtung ihrer Anträge warten müssen, ist eine wesentliche Attraktivitätssteigerung des Tätigkeitsgebietes „klinische Forschung“ nicht zu erwarten. In punkto Attraktivitätssteigerung darf darüber hinaus die Zielgruppe der Patienten nicht vernachlässigt werden: Potenzielle Studienteilnehmer müssen stärker und besser über das Verfahren und die Regeln einer Teilnahme an klinischen Studien informiert werden. Beispielsweise liegt die intensivere Betreuung durch Ärzte innerhalb einer klinischen Studie oder der frühere Zugang zu neuen Therapiemöglichkeiten im direkten Interesse des Patienten. Dieses Bewusstsein fehlt in Deutschland. Hier stehen öffentliche Einrichtungen wie die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung in der Pflicht, ihre Informationsaktivitäten zu verstärken und die forschenden Arzneimittelhersteller in ihren Bemühungen zu unterstützen.

Vertan worden ist dagegen die Chance, im Zuge der Revision der Arzneimittelgesetzgebung (AMG) für kürzere, berechenbarere Genehmigungsverfahren für klinische Forschungsprojekte zu sorgen: Die Umsetzung der EG-GCP-Richtlinie hätte die Möglichkeit geboten, sich auch in Deutschland endlich auf ein einziges zustimmendes Votum einer Ethik-Kommission bei multizentrischen Studien zu beschränken. Diese Regelung ist sachgerecht und wird in verschiedenen Ländern der EG praktiziert. Auch hätte die Politik dem Vorschlag des VFA folgen können, für bestimmte Patientengruppen wie Kinder oder bestimmte Indi-

kationsgebiete spezialisierte Ethik-Kommissionen einzurichten. Diese könnten klinische Studien in dem betreffenden Gebiet für ganz Deutschland zentral bearbeiten und auch dafür sorgen, den gesamten Prozess transparenter zu gestalten. In Deutschland soll es auch nach der 12. AMG-Novelle im Prinzip bei der bisherigen Regelung bleiben: Für die Erstellung eines Votums durch die federführende Ethik-Kommission sollen nach wie vor bis zu 50 nach Landesrecht gebildete Ethikkommissionen zuständig sein. Dieses Verfahren, das einen erheblichen personellen und finanziellen Ressourcenaufwand bedeutet, stellt damit weiterhin einen wesentlichen Wettbewerbsnachteil für multizentrische klinische Prüfungen in Deutschland dar.

Gezielte, berechenbare Förderung und straffe Entscheidungsprozesse sind der Schlüssel zu einer besseren klinischen Forschung in Deutschland. Die klinische Forschung ist dabei kein Selbstzweck, sie ist ein wesentliches Element zur Stärkung des Forschungsstandorts Deutschland und seiner Leistungsfähigkeit als Anbieter medizinischer High-Tech-Produkte. Damit dient sie dem therapeutischen Fortschritt für die Patienten ebenso dem wirtschaftlichen Erfolg des Landes. Der VFA wird daher weiterhin alle politischen Vorhaben zur Stärkung der klinischen Forschung analysieren und die notwendigen Verbesserungen einfordern.

Impressum

Herausgeber
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.
Hausvogteiplatz 13
10117 Berlin

Gestaltung
Adler & Schmidt Kommunikations-Design, Berlin

Bildnachweis
Adler & Schmidt Kommunikations-Design 7, 13, 16
Aventis Pharma Deutschland 7, 10
Axxima Pharmaceuticals GmbH 9, 15
Bayer HealthCare 4
BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte 9
BilderBox 12
Bio-Serv, Frenchtown, USA 6
Boehringer Ingelheim 13
ddp 15
digitalvision 15, 18
dpa 15
EMA (European Agency for the
Evaluation of Medicines) 9
Getty Images 2, 3, 8, 9, 13, 14, 16, 17, 19
Keystone 11
medicalpicture 10, 13
Partner für Berlin/FTB-Werbefotografie 17
Photodisc Titel, 2, 4, 5, 10, 12
Presse- und Informationsamt
des Landes Berlin/G. Schneider 17
Schering 14
SPL/Agentur Focus 2, 12
Universitätsklinikum Heidelberg
(Medienzentrum) 13
VFA/Markus Winter Titel, 4, 8, 11, 16
VFA/Hartwig Klappert 8, 15
VFA/Marc Darchinger 6

Druck
Ruksaldruck

Februar 2004

Verband Forschender
Arzneimittelhersteller e.V.
Hausvogteiplatz 13
10117 Berlin
Telefon 030 20604-0
Telefax 030 20604-222
www.vfa.de